



①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 198 15 882 A 1**

⑤1 Int. Cl.⁶:
B 01 J 19/08
B 01 D 43/00
C 12 N 13/00
C 12 M 1/42

②1 Aktenzeichen: 198 15 882.3
②2 Anmeldetag: 8. 4. 98
④3 Offenlegungstag: 14. 10. 99

DE 198 15 882 A 1

⑦1 Anmelder:
Fuhr, Günter, Prof. Dr., 13127 Berlin, DE

⑦4 Vertreter:
v. Bezold & Sozien, 80799 München

⑦2 Erfinder:
Fuhr, Günter, Prof. Dr., 13187 Berlin, DE; Hagedorn,
Rolf, Dr., 13057 Berlin, DE; Müller, Torsten, Dr.,
12439 Berlin, DE; Schnelle, Thomas, Dr., 10243
Berlin, DE; Gradl, Gabriele, Dr., 10557 Berlin, DE

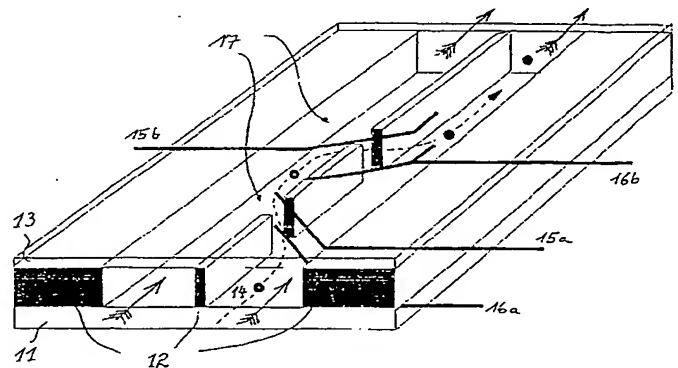
⑤6 Entgegenhaltungen:
DE 41 43 573 C2

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑤4 Verfahren und Vorrichtung zur Manipulierung von Mikropartikeln in Fluidströmungen

⑤7 Zur Manipulierung von Mikropartikeln in einem Fluid, das als Strömung einen ersten Kanal oder mehrere erste Kanäle durchsetzt, erfahren ein oder mehrere Mikropartikel (14) unter der Wirkung elektrischer Feldkräfte eine Bewegungsänderung mit einer von der Strömungsrichtung abweichenden Richtung hin zum Rand der Strömung zu einer seitlichen Öffnung (17) des jeweiligen ersten Kanals. Damit können Mikropartikel zwischen Fluidströmungen hin- und herbewegt werden. Bevorzugte Anwendungen sind Behandlungs-, Trenn-, Sortier- oder Halterungsverfahren.



DE 198 15 882 A 1

BEST AVAILABLE COPY

Die Erfindung betrifft ein System zur Manipulierung von Mikropartikeln in Fluidströmungen, insbesondere ein Verfahren zur Bewegung von Mikropartikeln wie z. B. von biologischen Zellen zwischen verschiedenen Fluiden beispielsweise für Sortier-, Behandlungs- oder Halterungszwecke und eine mikrosystemtechnische Vorrichtung zur Implementierung des Verfahrens.

Für viele biologische, medizinische, pharmakologische aber auch nicht-biologische Anwendungen ist die präzise Beladung mit Substanzen und berührungslose Halterung mikroskopischer kleiner Teilchen, wie biologische Zellen oder Zellhaufen, Latexpartikel oder andere Microbeads in freier Flüssigkeit von Bedeutung. Die häufigste Lösung ist das Aufwachsen von Zellen auf einem festen Substrat, das dann mit der geforderten Genauigkeit mit einer Lösung überspült wird bzw. die Halterung in einem Sieb oder an Kapillaröffnungen. Nachteilig an diesem Verfahren ist der mechanische Oberflächenkontakt und die Schwierigkeit, viele Objekte in gleicher Weise und nacheinander zu behandeln. Besondere Schwierigkeiten bereitet es, Mikroobjekte ohne Oberflächenberührung für sehr kurze und einstellbare Zeiten einer anderen Lösung auszusetzen und sie dann in das ursprüngliche Medium rückzuführen. Bisher wird das durch aufwendige Wasch- und Zentrifugierschritte erreicht.

Ebenfalls benutzt werden sogenannte "Laserstrahl-Tweezers", mit denen es gelingt, Partikel in freier Lösung an einer Mikrometergenauen Position zu halten oder definiert zu verschieben [siehe A. Ashkin et al. in "Optics Lett.", Bd. 11, S. 288 (1986)]. Nachteilig ist, daß dieses Prinzip einen beträchtlichen externen Apparatenaufwand erfordert, der den Vorteilen der Miniaturisierung von Systemen entgegensteht und kostenintensiv ist. Hinzu kommt die Belastung des Objektes im Fokusbereich.

Eine Alternative stellen elektrische Mikrofeldkäfige dar, in denen Mikropartikeln und Zellen über Polarisationskräfte analog zu den "Laser-Tweezers" gehalten werden können [G. Fuhr et al. in "Naturwiss.", Bd. 81, S. 528 (1994)]. Bei derartigen Systemen befindet sich jedoch nur eine Lösung in dem System, so daß eine Überführung der Mikropartikel in ein anderes Medium nur durch Flüssigkeitsaustausch erfolgen kann, was längere Zeiten bis zur nächsten Benutzung und ggf. gesonderte Reinigungsschritte erfordert. Das Halten eines Partikels in einer Halterungs- oder Parkposition läßt sich zwar mit einer Laser-Pinzette bewerkstelligen, ist jedoch für mehrere Teilchen technisch nicht sinnvoll realisierbar. Zudem befindet sich das Objekt während der Parkzeit unter einer permanenten Strahlenbelastung.

In Mikrosystemen wurden magnetisch geladene Teilchen über rechtwinklig zu den Kanälen wirkende Magnetfelder oder Ultraschallquellen von einer Lösung in eine andere überführt [siehe G. Blankenstein in "Scientific and Clinical Applications of Magnetic Carriers", Hrsg. Häfeli et al., Plenum Press New York 1997 (Kap. 16, S. 233 ff.)]. Beide Techniken eignen sich jedoch nur sehr bedingt zur Miniaturisierung, erlauben keine Fokussierung der Kraftwirkung auf die Teilchen und lassen sich schwer in integrierter Form mit den Techniken der Halbleiterstrukturierungsverfahren umsetzen. Ferner ist diese Technik an eine für biologische Objekte ggf. physiologisch störende Beladung mit magnetischen Teilchen gebunden.

Mit den bekannten Techniken ist es somit bisher nicht möglich, Mikroteilchen von einer Flüssigkeit in eine oder mehrere andere und zurück zu überführen oder eine berührungsfreie Zwischenlagerung in einem Mikrosystem vorzunehmen.

Aufgabe der Erfindung ist es daher, ein verbessertes Ver-

fahren zur Manipulierung von Mikropartikeln in Fluidströmungen anzugeben, das einen erweiterten Einsatzbereich besitzt und insbesondere mit hoher Geschwindigkeit seriell und parallel einsetzbar ist sowie elektrisch steuerbare Verfahren zur berührungsfreien Halterung und zur Überführung von Mikropartikeln in verschiedene Medien ermöglicht. Aufgabe der Erfindung ist es auch, eine Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens bereitzustellen.

Diese Aufgabe wird durch ein Verfahren mit den Merkmalen gemäß Patentanspruch 1 und eine Vorrichtung mit den Merkmalen gemäß Patentanspruch 9 gelöst. Vorteilhafte Ausführungsformen der Erfindung ergeben sich aus den abhängigen Ansprüchen.

Der Erfindung liegt die Idee zugrunde, Mikropartikel in einem strömenden Fluid elektrischen Feldkräften auszusetzen, die eine Bewegungsänderung der Mikropartikel mit einer von der Strömungsrichtung abweichenden Richtung bewirken. Das Fluid mit den darin suspendierten Mikropartikeln strömt durch einen Kanal mit mindestens einer seitlichen Öffnung, zu der das Mikropartikel bewegt wird. An die Öffnung grenzt ein weiterer Kanal mit einem strömenden Fluid oder ein schleifenförmiger Abzweig (sog. Parkschleife) des ersten Kanals. An der Öffnung berühren sich die Fluidströmungen der jeweiligen Kanäle. Bei Realisierung des Fluidströmungssystems mit laminaren Strömungen findet jedoch keine Durchmischung der Fluide statt. Die laminaren Strömungen werden vorzugsweise in Mikrosystemen oder mit kapillarförmigen Kanälen realisiert. Ein besonderer Vorteil der Erfindung besteht darin, daß die strömenden Fluide an den Öffnungen zwischen den Kanälen Grenzflächen ausbilden, die von den zu manipulierenden Mikropartikeln durchlaufen werden können.

Die elektrischen Feldkräfte werden durch 3-dimensional angeordnete Elektrodeneinrichtungen über oder an den Öffnungen zwischen den Kanälen zur Überführung der Objekte in einen oder mehrere Nachbarkanäle oder Parkschleifen durch Anlegen von Hochfrequenzspannungen bei permanenter hydrodynamischer Durchströmung des Systems ausgeübt. Die Ansteuerung der als Ablensysteme funktionierenden Elektrodeneinrichtungen kann computerbasiert erfolgen und erlaubt minimale Manipulationszeiten im ns-Bereich. Die Bewegung kann in freier Lösung ausgeführt werden, ohne eine mechanische Berührung oder Führung des Objektes. Das Verfahren arbeitet ohne Interferenz mit den üblichen optischen Meßmethoden und vermeidet daher Schäden an lebenden biologischen Objekten, wie z. B. Zellen. Die Aufenthaltsdauer der Teilchen in den Kompartimenten oder Kanalabschnitten läßt sich extern festlegen. Typische Bahndurchmesser bzw. Auslenkungen liegen im Bereich von 50 nm und einigen 100 µm oder mehr. Es ist keine Feedback-Kontrolle oder Beobachtung der Objekte erforderlich (sie kann jedoch zusätzlich erfolgen.)

Weitere Vorteile und Einzelheiten der Erfindung werden im folgenden unter Bezug auf die beigefügten Zeichnungen beschrieben. Es zeigen:

Fig. 1 eine Perspektivansicht einer ersten Ausführungsform eines erfindungsgemäßen Fluidströmungssystems;

Fig. 2 eine Draufsicht auf ein Fluidströmungssystem gemäß Fig. 1;

Fig. 3 bis 5 Draufsichten auf Fluidströmungssysteme gemäß einer zweiten, dritten und vierten Ausführungsform der Erfindung;

Fig. 6 eine Draufsicht auf ein Fluidströmungssystem gemäß einer Ausführungsform mit einem schleifenförmigen Abzweig; und

Fig. 7 und 8: Draufsichten auf Fluidströmungssysteme gemäß einer Ausführungsform der Erfindung mit schleifenförmigen Strömungen zwischen zwei Kanälen.

Bei den illustrierten Beispielen handelt es sich stets um dreidimensionale Anordnungen von Mikroelektroden, mit denen barriereartige elektrische Hochfrequenzfelder in Kanälen erzeugt werden. In der perspektivischen Darstellung ist ein derartiges System stellvertretend in Fig. 1 dargestellt. Die Beispiele zeigen lediglich 1-, 2- oder 3-Kanalsysteme. Die Erfindung ist jedoch durch beliebige weitere Kombinationen erweiterbar. Die Erfindung wird am Beispiel strömender Flüssigkeiten erläutert, ist jedoch bei genügend starken Feldkräften auch mit anderen Fluiden realisierbar. Die Erfindung ist nicht auf die dargestellten ebenen Kanalwänden beschränkt, sondern auch mit Kanälen anderer, z. B. runder, Querschnitte realisierbar.

Fig. 1 zeigt eine perspektivische Ansicht (Ausschnitt) eines 2-Kanalsystems bestehend aus einem Bodensubstrat 11, auf dem in planarer Weise die Mikroelektroden oder Elektrodenabschnitte 16a, 16b (mit geraden Zuleitungen gezeigt) angeordnet sind, dem die Kanalwände bildenden Spacer 12 und einem Decks substrat 13 (transparent dargestellt, transparent oder nicht-transparent realisierbar), auf dessen zum Kanal weisenden Seite ebenfalls planar Mikroelektroden oder Elektrodenabschnitte 15a, 15b (mit geraden Zuleitungen gezeigt) angeordnet sind.

Der Spacer 12 bildet einen rechten (ersten) und einen linken (zweiten) Kanal. Die mittlere Trennwand besitzt Öffnungen 17. Jeder Öffnung 17 ist eine Elektrodenanordnung bestehend aus den jeweiligen Elektrodenabschnitten 15a, 16a bzw. 15b, 16b zugeordnet. Die Elektrodenabschnitte erstrecken sich jeweils in einem Kanalabschnitt stromaufwärts von der jeweiligen Öffnung von einer der Öffnung gegenüberliegenden Wand bis zur Öffnung bzw. vorzugsweise durch diese hindurch bis in den benachbarten Kanal. Damit definieren die Elektrodenabschnitte eine Bezugsebene, die senkrecht auf der Fläche des Bodensubstrats 11 und unter einem Winkel zur Kanallängsrichtung steht.

Zwischen den Elektrodenabschnitten 15a, 16a und 15b, 16b wird eine Wechselspannung (Frequenz: kHz bis MHz, Amplitude: 0.1 bis 50 V) angelegt. Die Frequenz wird in Abhängigkeit von den dielektrischen Eigenschaften der Mikropartikel oder Teilchen derart ausgewählt, daß diese eine negative Polarisation, d. h. negative Dielektrophorese, aufweisen, und vom Hochfrequenzfeld abgestoßen werden. Alternativ ist es auch möglich, die Frequenz so zu wählen, daß positive Dielektrophorese stattfindet (Anziehung), wobei dann die zu einer Öffnung gehörenden Elektrodenabschnitte stromaufwärts im jeweils anderen Kanal anzuordnen wären. Die negative Dielektrophorese besitzt jedoch entscheidende Vorteile bei der berührungsfreien Manipulierung der Mikropartikel.

Im Bereich der genannten Bezugsebene wird somit ein abstoßendes Feld als Barriere gebildet, das aufgrund der Neigung gegenüber der Kanallängsrichtung im Zusammenwirken mit der Strömung eine Kraftwirkung auf die Teilchen hin zur Öffnung 17 verursacht.

Im vorliegenden Beispiel werden die Kanäle in gleicher Richtung (Pfeile) von verschiedenen Flüssigkeiten durchströmt. Über den ersten Kanal werden suspendierte Teilchen (z. B. auch lebende Zellen) mit einer Trägerflüssigkeit eingespült. Im zweiten Kanal strömt eine Behandlungsflüssigkeit (z. B. ein Beladungsmedium mit einer gelösten Substanz, mit der die Teilchen beladen werden sollen).

Ein Teilchen 14 bewegt sich auf der gestrichelt gezeichneten Bahn. Zur definierten Behandlung der Mikropartikel werden diese durch die erste Öffnung 1- in den zweiten Kanal bewegt. Über die Strömungsgeschwindigkeit und die Anordnung der ablenkenden Elektrodenabschnitte 15a, 16a bzw. 15b, 16b lassen sich die Partikel für eine definierte Zeit in das Beladungsmedium überführen. In der Regel erfolgt

dieser Vorgang bei Strömungsgeschwindigkeiten von einigen bis zu einigen hundert um/s. Die Verweildauer im Beladungsmedium liegt damit im Abhängigkeitsbereich vom Abstand der Ablenkelektroden im ms bis s-Bereich.

Die Rückführung vom zweiten Kanal in den ersten Kanal erfolgt analog an der zweiten Öffnung 17.

Fig. 2 zeigt eine Draufsicht auf das in Fig. 1 beschriebene System. Die beiden Kanäle 21, 22 werden von links nach rechts durchströmt. Die Kanalwände bildet ein Spacer 27. Die Partikeln 23 werden bei angeschaltetem Feld der Bahn 28 erfolgen. Anderenfalls wechseln sie nicht in den Nachbarkanal über. Die Elektrodenabschnitte 25a, 26a und 25b, 26b (auch Ablenkelektrodenpaare genannt) sind hier schematisch dargestellt, d. h., die dünne Linie stellt die untere Elektrodenoberfläche 26a, 26b dar und die dickere Linie die obere Elektrodenoberfläche 25a, 25b. Die Breite der Elektroden kann im Bereich zwischen einigen 100 nm bis zu etwa 100 µm liegen (typischerweise 10 bis 20 µm). Die Größe der Partikeln 23 (nm bis µm) bestimmt die Höhe der Kanäle. Günstige Werte sind etwa das 2- bis 20-fache des Partikeldurchmessers. Zur Minimierung von elektrischen Verlusten sind die Zuführung zu den Ablenkelektroden nicht untereinander, sondern möglichst weit seitlich versetzt anzuordnen. Wird die Ablenkeinheit 25b, 26b abgeschaltet, so verbleiben die Partikeln in der Lösung des Kanals 21. Über den Abstand der Öffnungen 24a, 24b oder die Strömungsgeschwindigkeit kann die Verweilzeit in Kanal 21 festgelegt werden.

Die Kanäle besitzen Dimensionen, die in Abhängigkeit von der Fluidviskosität (Bereitstellung laminarer Strömungen) ausgewählt sein können. Bevorzugte charakteristische Dimensionen liegen im Bereich von Sub-µm bis µm, vorzugsweise einige µm bis 0.5 mm, z. B. 200 µm.

Die Elektrodenabschnitte sind bandförmig dargestellt, können aber auch jede andere Form haben, die die Kraftwirkung hin zu den Öffnungen in der Kanalwand sicherstellt.

Fig. 3 zeigt einen besonderen Vorteil der Erfindung. In Mikrokanälen mit einem Durchmesser < 1/2 mm findet nämlich keine gegenseitige Störung der Flüssigkeitsströmungen statt (keine Vermischung). Strömungen bleiben über große Strecken laminar. Im dargestellten Beispiel wird dieser Effekt genutzt, um die Partikeln aus Fig. 1 und 2 temporär in eine andere Lösung zu überführen. Die Trennwand zwischen den Kanälen 31 und 32 bildet hier eine mehrere um oder auch einige hundert um lange Öffnung 35. Bei einer Durchströmung des Kanals in gleicher Richtung kommt es an dieser Berührungsfläche aus o.g. Gründen nicht zu einer Vermischung. Über die Ablenkeinheit 34a läßt sich ein Partikel 33 vom Kanal 32 in den Kanal 31 überführen. Über die Ablenkeinheiten 34b-e kann die Dauer der Verweilzeit im Medium des Kanals 31 bestimmt werden. Die Teilchen bewegen sich auf den mit Pfeilen eingezeichneten Trajektorien.

Fig. 4 zeigt eine Anordnung, bei der die Überführung eines Partikels 43 von Kanal 42 in Kanal 41 und zurück mehrfach erfolgen kann. Das System kann man auch weiter fortgesetzt realisiert werden. Die Teilchen folgen der Bewegungsbahn 46. Im ersten Element 44a, 44b befindet sich eine Trennwand 45. Die zweite Ablenkvorrichtung 44c, 44c kommt ohne dieses Element aus. Je nach Abstand der Ablenkensysteme kann auch beim ersten Übergangsbereich auf das Trennwandelement verzichtet werden.

Für biochemische und zellbiologisch-medizinische Aufgabenstellungen ist es häufig von Bedeutung, Objekte definiert und steuerbar kurzzeitig in mehrere Flüssigkeiten zu überführen. Beispielfähig ist in Fig. 5 ein 3-Kanalsystem dargestellt. Alle Kanäle 51, 52, 53 werden von links nach rechts durchströmt. Die Partikel 54 können über das Ablenkensystem 54a in den Kanal 52 und über 55b in den Kanal 53 überführt

werden. Über die Ablenkeinheit 55c läßt sich das Teilchen wieder in Kanal 52 zurückführen. Es folgt der Bewegungsbahn 56. Durch Anordnung einer weiteren Ablenkeinheit und Öffnung zwischen den Kanälen 51 und 52 läßt sich das Teilchen auch wieder in den Kanal 51 zurückführen. Nach dem dargestellten Muster können sich weitaus höhere Kanalzahlen und Überführungselemente realisieren.

Ein bisher ungelöstes Problem in Mikrofluidiksystemen mit zellbiologischer Anbindung stellen die kurzen Durchflußzeiten dar. Wird beispielsweise ein Partikel vermessen, so mußte bisher entweder die Strömung angehalten werden oder weitere im Kanalsystem befindliche Teilchen werden unwiederbringlich ausgespült. Wird die Strömung angehalten, besteht die Gefahr eines Oberflächenkontaktes und nachfolgende Adhäsion. Aus diesem Grunde ist es wünschenswert, bei permanenter Strömung Parkschleifen für Partikel zu realisieren. In Fig. 6 ist ein derartiges Grundelement dargestellt. Der Kanal 61 wird von links nach rechts durchströmt. In einer der Wände (67a) befindet sich ein Ringkanal 62, der durch einen Spacerabschnitt 66 gebildet wird. Der Spacer ragt an der hinteren Seite etwas in den Kanal 68 hinein, so daß ein Teil der Flüssigkeit im Kanal 62 zu zirkulieren beginnt. Ein Partikel 64 kann über die Ablenkelektrode 63a in diese Strömung hineingeführt werden. Falls die Ablenkelektrode 63b nicht angesteuert wird, verbleibt es in der Ringströmung und bewegt sich auf einer schleifenförmigen Parkbahn 65. Soll das Teilchen entnommen werden, so wird das Ablensystem 63 angeschaltet und das Partikel verläßt die Parkschleife.

Eine Kombination aus Partikelparkschleife und definierter Überführung in eine andere Lösung erfolgt, wenn zwei Ablensysteme 74a, 74b über Öffnungen in der gemeinsamen Kanalwand in den jeweils benachbarten Kanal 71, 72 hineinragen. Ein Teilchen 73 würde sich bei entgegengesetzter Durchströmung der Kanäle 71, 72 in eine kreisförmige Bewegungsbahn 75 begeben, in der gleichzeitig auch mehrere Partikeln Platz fänden. Durch Abschalten der HF-Spannung an einer oder beiden Ablensystemen kann das Partikel in den einen oder anderen Lösungsstrom entlassen werden. Diese Anordnung besitzt gleichzeitig den Vorteil, daß in beiden Kanälen unterschiedlich zusammengesetzte Flüssigkeiten benutzt werden können. Über die Zahl der Umläufe des Teilchens läßt sich die Zeit, die es der jeweiligen Substanz ausgesetzt sein soll, einstellen und meßbar reproduzieren. Über zusätzliche Detektionsmaßnahmen an einer oder mehreren Stellen kann die Umlaufzeit und die Zahl der gefangenen Partikeln bestimmt werden. Da kann optisch, aber auch über die Art eines "Coulter Counters" an den Öffnungen 76a, 76b erfolgen. Das System kann man sich auch erweitern, bestehend aus einer Vielzahl solcher Elemente in Serie als auch parallel vorstellen. Es ist damit geeignet, eine Vielzahl von Partikeln zu halten, ihren Aufenthaltsort zu erfassen und sie in vergleichbarer Weise zu behandeln.

Von besonderem Interesse sind sehr kurze Aufenthaltszeiten bzw. Parkschleifen, die in großer Zahl und jeweils nur von einem oder wenigen Partikeln gleichzeitig belegt werden können. Dazu sind die Ablensysteme 84a, 84b möglichst nahe zueinander und in einer Öffnung 86 zwischen den Kanälen 81, 82 zu plazieren. Werden nun beide Kanäle in entgegengesetzter Richtung durchströmt, so wird das Teilchen 83 der Trajektorie 85 folgen. Der minimale Durchmesser der Bewegungsbahn liegt bei etwa dem Doppelten des Partikeldurchmessers. Geht man davon aus, daß auch Submikrometerteilchen wie Viren auf diese Weise gefangen und von einer Lösung in eine andere periodisch überführt werden können, so liegen die kürzesten Zeiten für einen Umlauf bei einigen ms.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Manipulierung von Mikropartikeln in einem Fluid, das als Strömung einen ersten Kanal oder mehrere erste Kanäle durchsetzt, wobei ein oder mehrere Mikropartikel unter der Wirkung elektrischer Feldkräfte eine Bewegungsänderung mit einer von der Strömungsrichtung abweichenden Richtung erfahren und an den Rand der Strömung zu einer seitlichen Öffnung des jeweiligen ersten Kanals bewegt werden.
2. Verfahren gemäß Anspruch 1, bei dem jede seitliche Öffnung einen Übergangsbereich bildet, in dem die Mikropartikel vom jeweils ersten Kanal in einen angrenzenden zweiten Kanal oder mehrere angrenzende zweite Kanäle oder einen Abzweig vom ersten Kanal mit schleifenförmigen Strömungsbildung, oder umgekehrt bewegt werden.
3. Verfahren gemäß Anspruch 2, bei dem jeder Mikropartikel unter der Wirkung hochfrequenter elektrischer Felder in den Übergangsbereich und unter der Wirkung der Strömung jeweils entsprechend im angrenzenden Kanal oder Abzweig in diesen weiterbewegt wird.
4. Verfahren gemäß Anspruch 3, bei dem die hochfrequenten elektrischen Felder örtlich begrenzt in Kanalabschnitten erzeugt werden, die jeweils an einen Übergangsbereich angrenzen oder diesen überlappen.
5. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, bei dem die Strömungen in den Kanälen oder Abzweigen laminare Strömungen sind.
6. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, bei dem die Mikropartikel von einem ersten Kanal in eine Vielzahl zweiter Kanäle partikelspezifisch sortiert werden, indem die elektrischen Feldkräfte für jeden Mikropartikel entsprechend einem vorbestimmten Zeitmuster spezifisch so lokal ausgeübt werden, daß eine Bewegung in einen vorbestimmten Kanal der Gruppe der zweiten Kanäle erfolgt.
7. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, bei dem das Fluid im ersten Kanal eine inerte Trägerflüssigkeit und das Fluid im zweiten Kanal eine Behandlungsflüssigkeit ist und die elektrischen Feldkräfte in vorbestimmter Weise 50 ausgeübt werden, daß die Mikropartikel entsprechend vorbestimmter Zeitmuster von der Trägerflüssigkeit in die Behandlungsflüssigkeit bewegt, dort behandelt und wieder zurück in die Trägerflüssigkeit bewegt werden.
8. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, bei dem die Mikropartikel entsprechend vorbestimmter Zeitmuster vom ersten Kanal in einen schleifenförmigen Abzweig oder ein Reservoir mit schleifenförmiger Strömung bewegt, dort geparkt und/oder vermessen und wieder zurück in den ersten Kanal bewegt werden.
9. Fluidströmungssystem zur Manipulierung von Mikropartikeln in strömenden Fluiden, das aufweist: einen ersten Kanal zur Aufnahme einer Strömung eines Fluids, der mindestens eine seitliche Öffnung aufweist, und mindestens eine Elektrodenanordnung, die zur Ausbildung elektrischer Feldkräfte zur Bewegung der Mikropartikel hin zu der Öffnung eingerichtet ist.
10. Fluidströmungssystem gemäß Anspruch 9, das aufweist: einen zweiten Kanal zur Aufnahme einer weiteren Fluidströmung, der mindestens eine seitliche Öffnung aufweist, die mit der seitlichen Öffnung des ersten Kanals einen Übergangsbereich bildet.
11. Fluidströmungssystem gemäß Anspruch 10, bei dem im zweiten Kanal mindestens eine weitere Elek-

trodeneinrichtung vorgesehen ist, die zur Ausbildung elektrischer Feldkräfte zur Bewegung der Mikropartikel hin zu einer weiteren seitlichen Öffnung eingerichtet ist.

12. Fluidströmungssystem gemäß einem der Ansprüche 10 oder 11, bei dem die ersten und zweiten Kanäle gerade Kapillarkanäle sind, die durch eine Trennwand getrennt sind, in der die seitliche(n) Öffnung(en) ausgebildet sind. 5

13. Fluidströmungssystem gemäß Anspruch 12, bei dem jede Öffnung mindestens zwei Übergangsbereiche mit jeweils einer Elektrodeneinrichtung bildet. 10

14. Fluidströmungssystem gemäß einem der Ansprüche 9 bis 13, bei dem die Elektrodeneinrichtung Elektrodenabschnitte umfaßt, die an der Kanalwandung angebracht sind und sich von einer der jeweiligen seitlichen Öffnung gegenüberliegenden Kanalseite stromaufwärts hin zu der jeweiligen seitlichen Öffnung erstrecken. 15

15. Fluidströmungssystem gemäß Anspruch 14, bei dem die Elektrodenabschnitte bandförmig sind und in den jeweils anderen Kanal ragen. 20

16. Fluidströmungssystem gemäß einem der Ansprüche 14 oder 15, bei dem einem Übergangsbereich jeweils zwei parallele Elektrodenabschnitte an gegenüberliegenden Bereichen der Kanalwandung zugeordnet sind. 25

17. Fluidströmungssystem gemäß einem der Ansprüche 10 oder 16, bei dem der zweite Kanal ein schleifenförmiger Abzweig vom ersten Kanal ist. 30

18. Fluidströmungssystem gemäß einem der Ansprüche 10 oder 17, bei dem eine Vielzahl erster Kanäle und/oder zweiter Kanäle und/oder Abzweige vorgesehen sind, die über Übergangsbereiche verbunden sind, die jeweils eine Elektrodeneinrichtung aufweisen. 35

19. Verwendung einer Fluidströmungssystem gemäß einem der Ansprüche 10 oder 18, als

- Sortier- oder Trennvorrichtung,
- Behandlungsvorrichtung, und/oder
- Aufbewahrungs- und Halterungsvorrichtung. 40

Hierzu 7 Seite(n) Zeichnungen

45

50

55

60

65

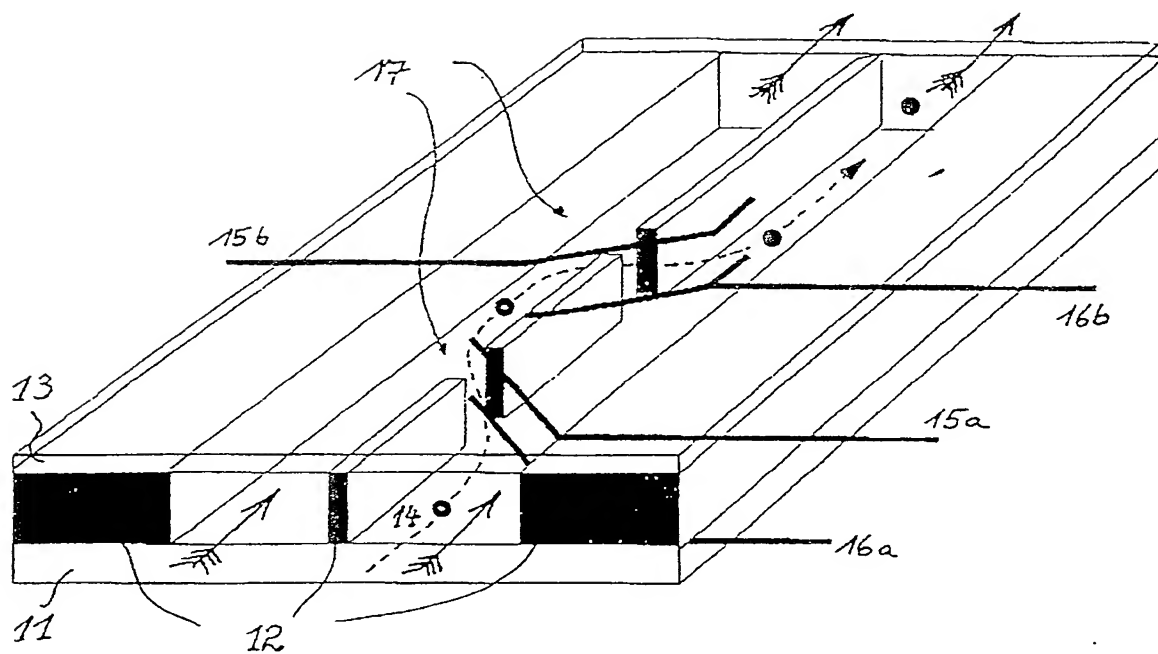


Fig. 1

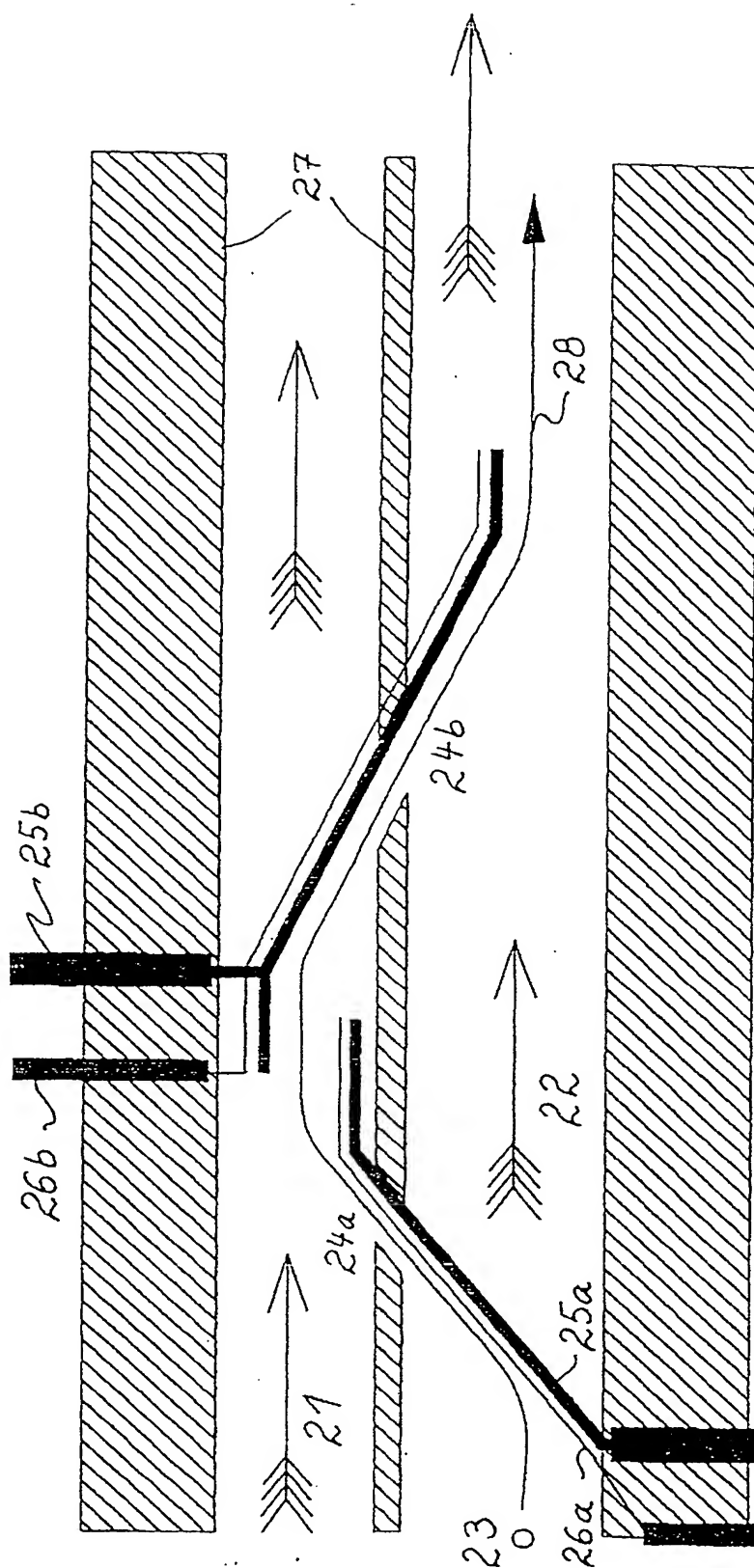


Fig. 2

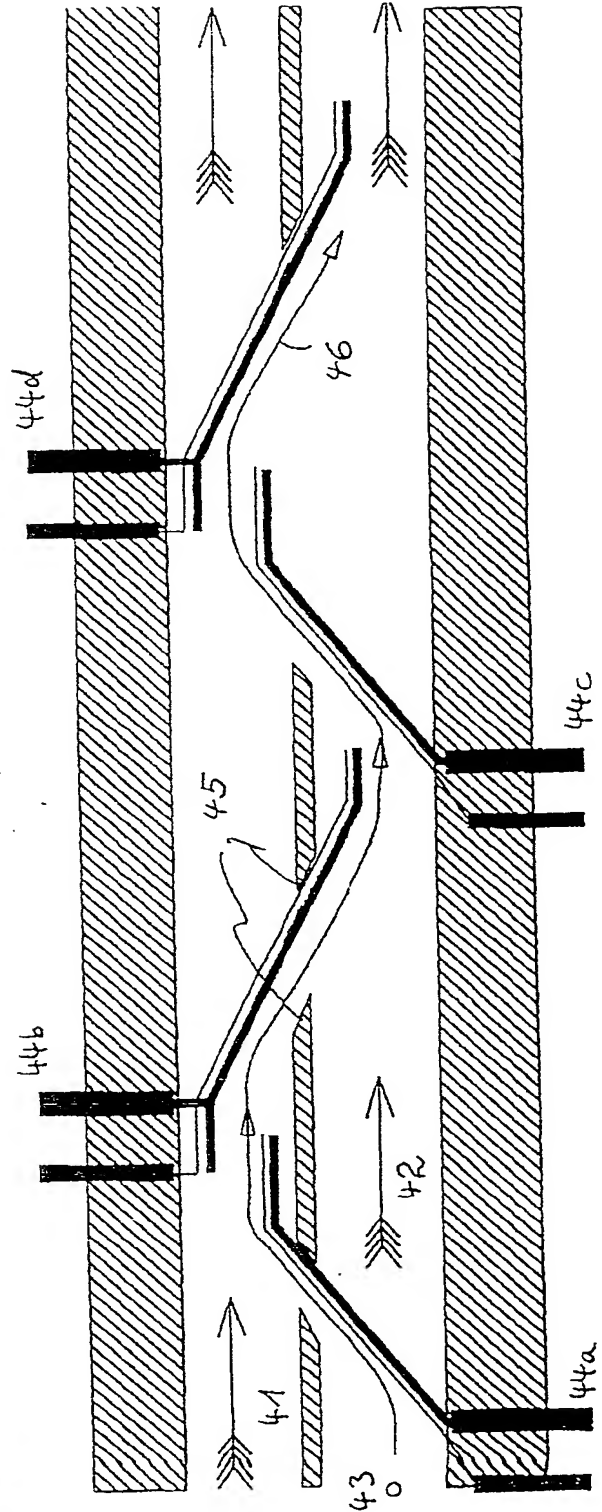
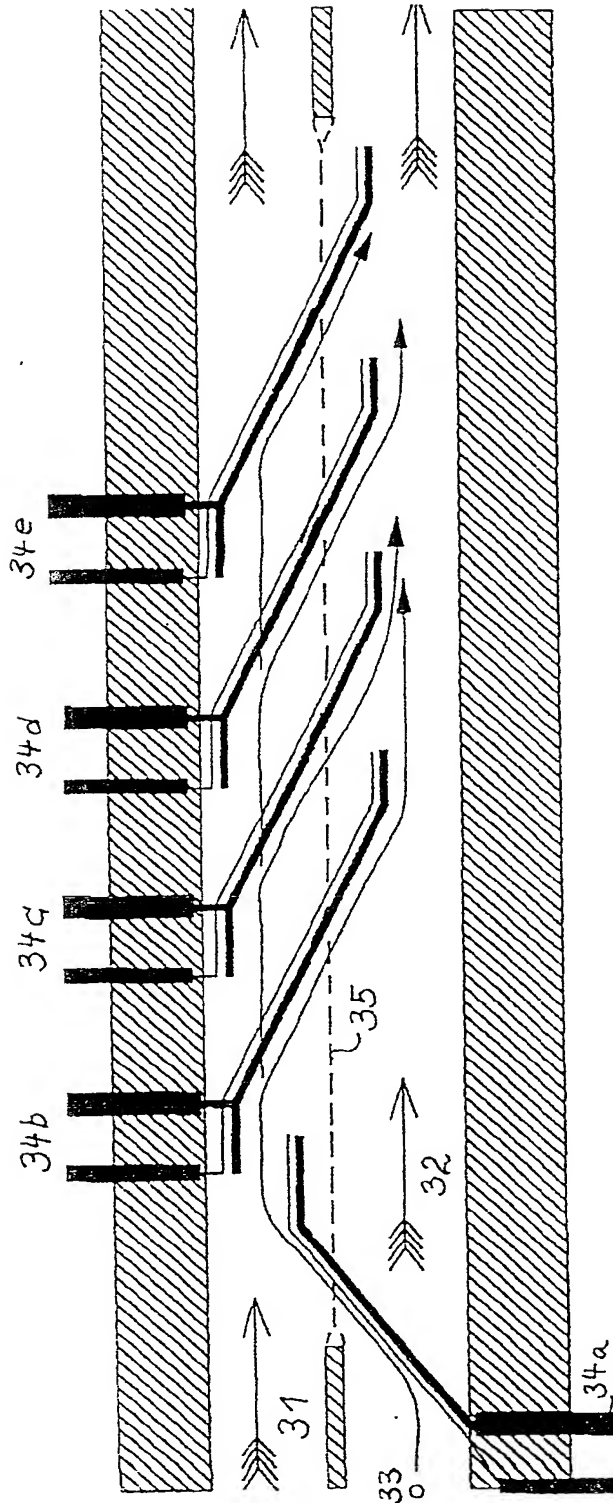


Fig. 5

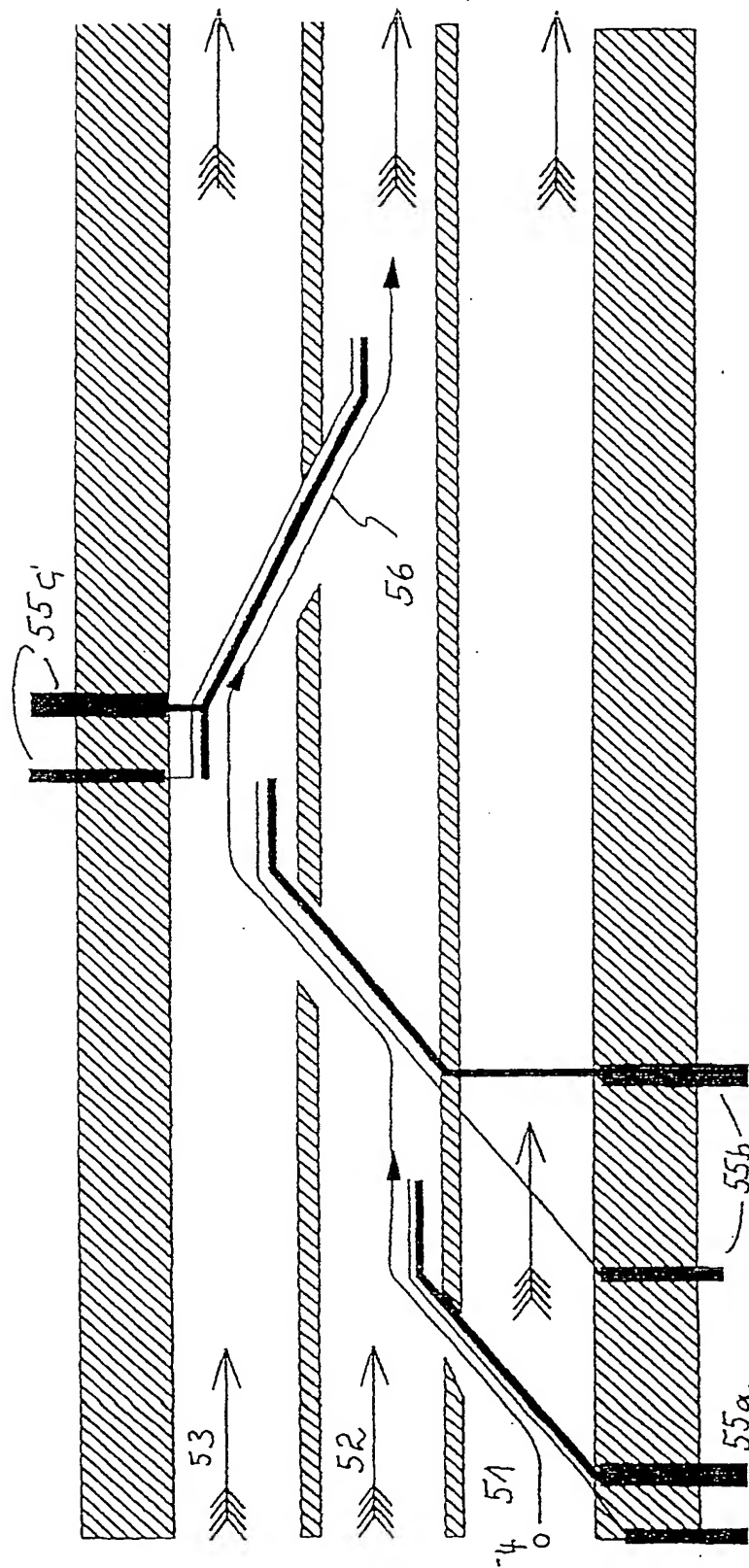


Fig. 6

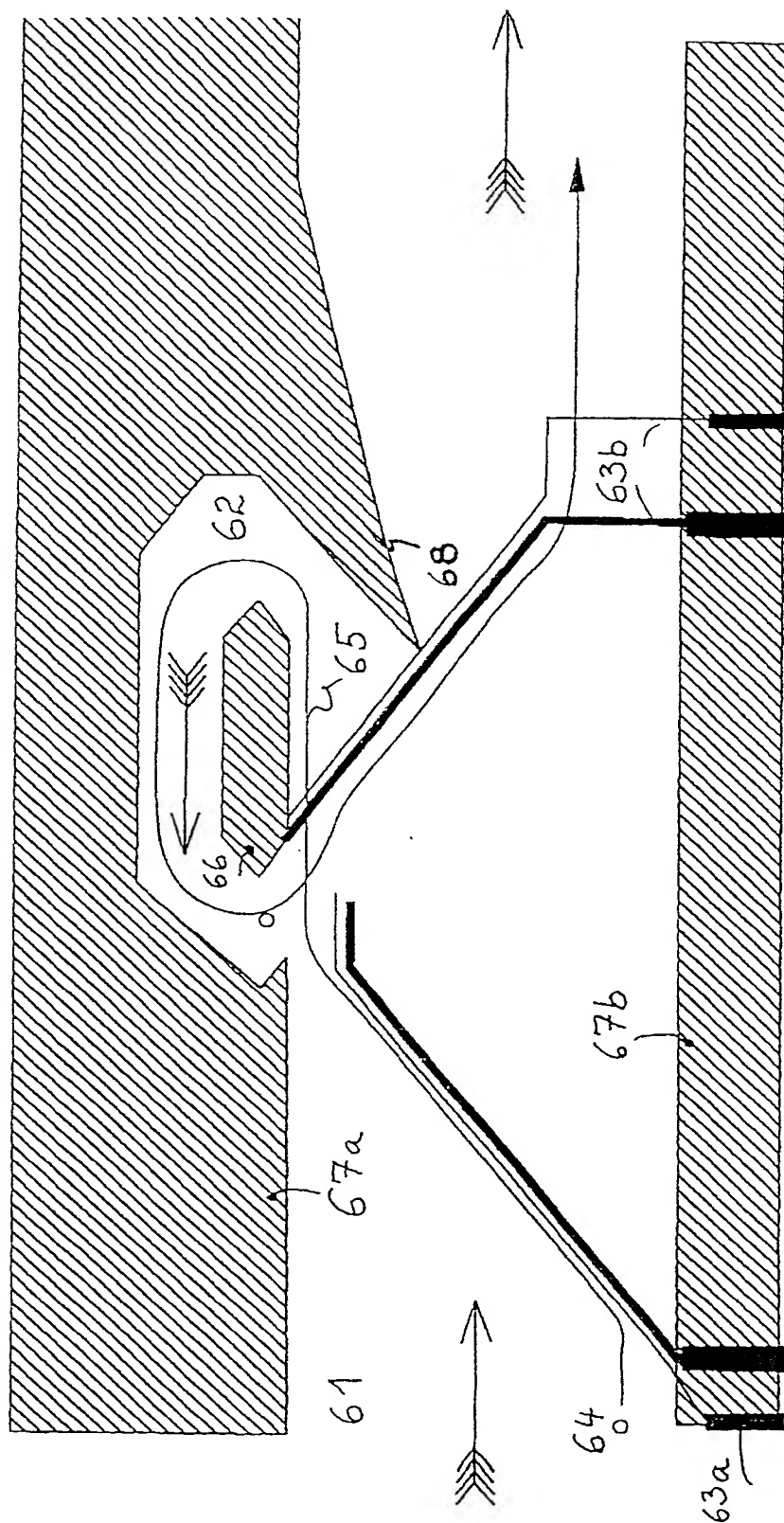


Fig. 7

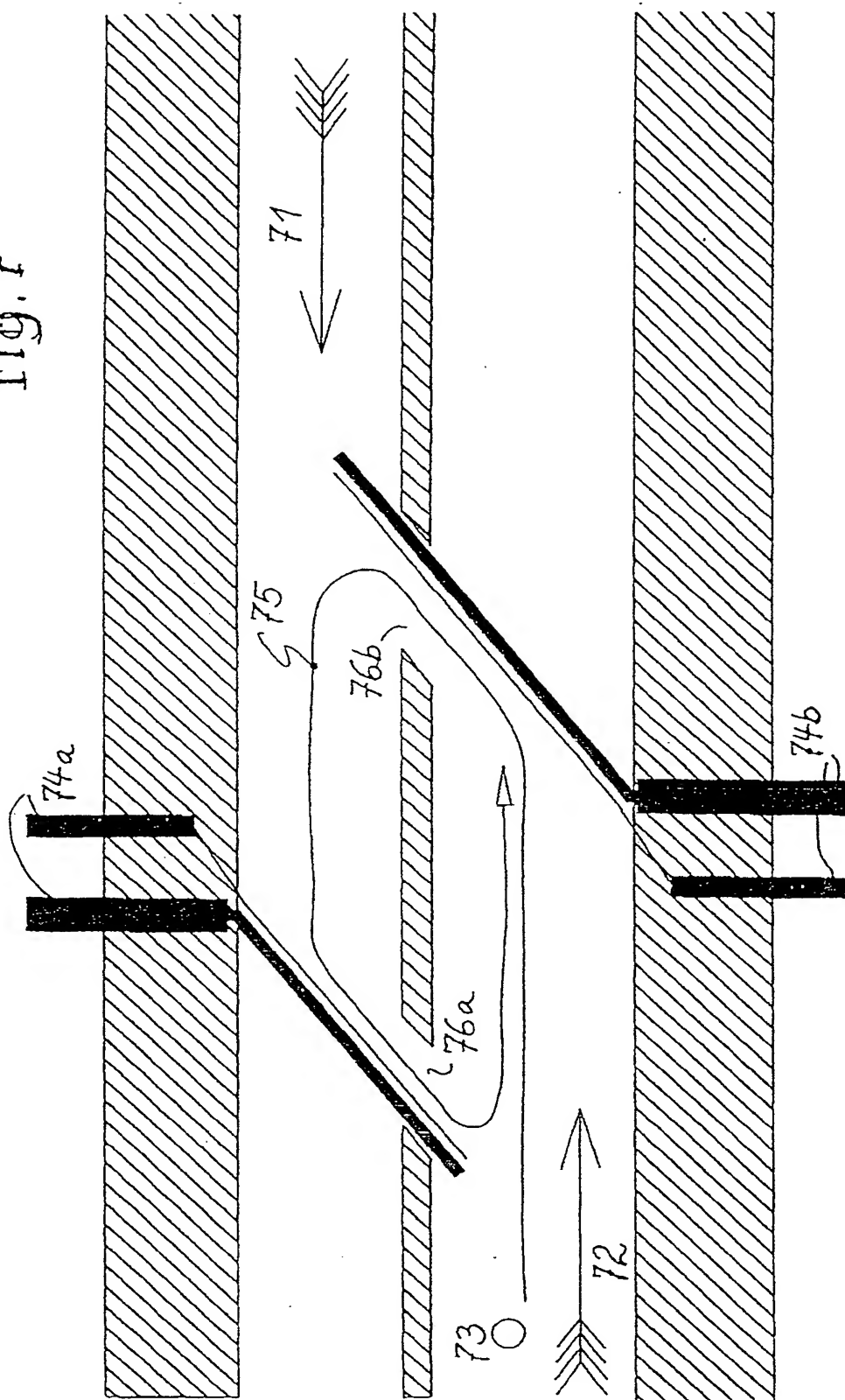
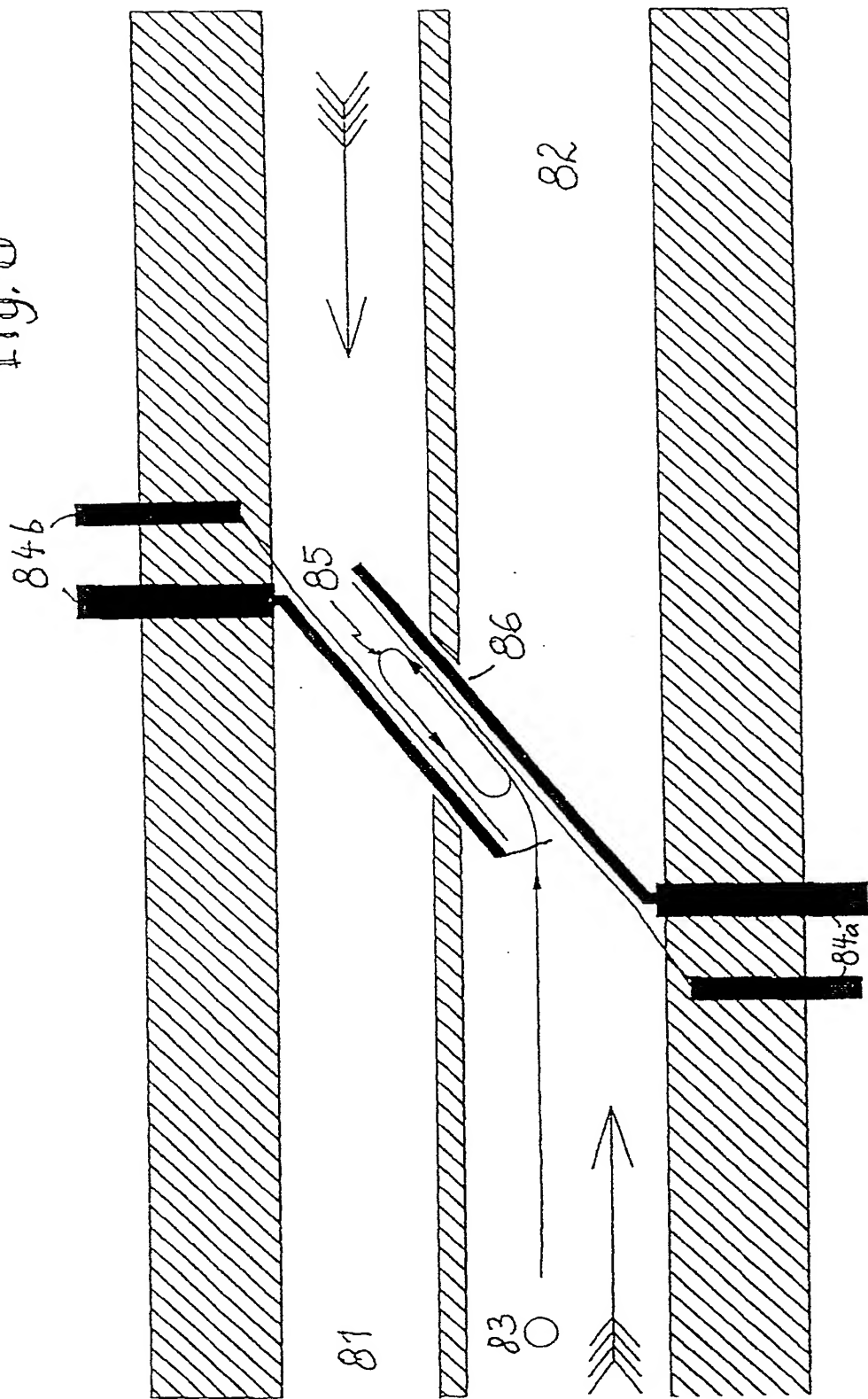


Fig. 8



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (0483710)